



# Перекрестная аллергия: много проблем – быстрое решение

Ключевой темой мероприятия стало рассмотрение алгоритма ведения пациентов с синдромом перекрестной сенсибилизации. Участники симпозиума обсудили возможные клинические проявления пищевой аллергии, обусловленные перекрестными реакциями, и определили место антигистаминных препаратов второго поколения, в частности биластина, в схеме лечения пациентов с сенсибилизацией, связанной с перекрестной реактивностью ингаляционных и пищевых аллергенов.



К.м.н.  
О.Г. Елисютина

**П**оллиноз считается самым распространенным аллергическим заболеванием. Частота его встречаемости в Европе превышает 40%. В регионах России этот показатель варьируется от 12,7 до 24%<sup>1,2</sup>. Как отметила ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н. Ольга Гурьевна ЕЛИСЮТИНА, 47–70% больных поллинозом имеют перекрестную пищевую аллергию разной степени тяжести, в основном представ-

## Оральный аллергический синдром у больных сезонным аллергическим ринитом

ленную оральным аллергическим синдромом (ОАС), поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), крапивницей, вплоть до тяжелых анафилактических реакций. Из-за многообразия клинических проявлений установить истинную распространенность пищевой аллергии у больных поллинозом не представляется возможным, в связи с чем проблема остается недооцененной<sup>1,2</sup>.

Аллергический ринит (АР) клинически проявляется ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, чиханием, нередко anosмией<sup>3</sup> и характеризуется IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки носа, вызванным причинно-значимыми аллергенами. ОАС – классический пример перекрестной реактивности на пищевые аллергены, наблюдаемой у больных с АР, обусловленным пыльцевой сенсибилизацией. ОАС не имеет общепринятого определения, однако большинство исследователей считают, что это IgE-опосредованная

аллергическая реакция, возникающая после контакта с аллергеном, ограниченная областью губ и полостью рта, сопровождающаяся зудом, покалыванием губ, слизистой оболочки ротоглотки, ангиоотеком слизистых оболочек полости рта, языка, неба или глотки, периоральным дерматитом<sup>4</sup>. Аллергический воспалительный каскад развивается по известным законам. Ранняя фаза характеризуется дегрануляцией тучных клеток в ответ на контакт с аллергеном и высвобождением широкого спектра медиаторов, в первую очередь гистамина. Затем по мере продолжения воспаления и контакта с аллергеном формируется поздняя фаза аллергической реакции, наиболее характерная для персистирующего АР.

После прекращения контакта с аллергеном как при АР, так и при ОАС симптомы быстро исчезают.

Пациенты с сенсибилизацией к аллергенам пыльцы березы от-

<sup>1</sup> D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // Allergy. 2007. Vol. 62. № 9. P. 976–990.

<sup>2</sup> Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конокова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 3. С. 152–157.

<sup>3</sup> Allergic Rhinitis and Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. Geneva: World Health Organisation (WHO), 2010.

<sup>4</sup> Domínguez-Ortega J., Pérez-Bedmar J., Rodríguez-Jiménez B. et al. Eosinophilic esophagitis due to profilin allergy // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2009. Vol. 19. № 4. P. 338–339.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

личаются широким спектром перекрестных реакций на пищевые аллергены. Благодаря развитию молекулярной аллергологии накоплены сведения о различных аллергенных молекулах, среди которых особое место занимает мажорный аллерген пыльцы березы Bet v 1. Это первый клонированный и описанный аллерген из семейства PR-10-протеинов. PR-10-белки, гомологи Bet v 1, входят в состав пищевых источников аллергенов семи семейств – розоцветных, актинидиевых, зонтичных, бобовых, лециновых, буковых, пасленовых.

Молекулы PR-10 из разных источников гомологичны, но не идентичны, с разной последовательностью аминокислот. Именно последовательностью аминокислот объясняются различия в реакции пациентов: одни реагируют только на орехи, другие только на яблоки, третьи только на вишню и т.д.

В исследовании Р.М. Matricardi и соавт. (2016) показано, что у пациентов, сенсибилизированных к мажорному аллергену березы Bet v 1, аллергические реакции на растения и плоды, содержащие белки – гомологи Bet v 1, могут развиваться даже без предварительного контакта с ними<sup>5</sup>. Употребление в пищу большинства таких продуктов не приводит к последующей сенсибилизации к пыльце березы.

О.Г. Елисютина представила данные собственного исследования профиля молекулярной сенсибилизации у подростков, проживающих в Москве, с использованием технологии микроаллергочипирования ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip). Исследование проводилось специалистами Института иммунологии совместно со специалистами Венского медицинского

университета в рамках мегагранта Правительства РФ. Были обследованы 200 детей в возрасте 10–16 лет, которые с помощью опросника ISAAC были разделены на две группы. В первую вошли 103 ребенка с симптомами аллергии, во вторую – 97 детей без симптомов. У всех участников определяли уровень специфических IgE к различным аллергенам.

Согласно полученным данным, 85 (42%) пациентов из 200 были сенсибилизированы к мажорному аллергену березы Bet v 1. Вся пищевая аллергия сводилась к сенсибилизации к различным PR-10-белкам. Чаще регистрировалась сенсибилизация к мажорному аллергену ореха (Cor a 1.04), яблока (Mal d 1) и арахиса (Ara h 8).

В одном из зарубежных исследований участвовали 764 ребенка из когорты BAMSE (Barn/Children Allergy/Asthma Milieu Stockholm Epidemiologic) в возрасте четырех, восьми и 16 лет. Сенсибилизация к Bet v 1 зафиксирована у 12% четырехлетних, 17% восьмилетних и 25% 16-летних детей. Исследователи сделали вывод, что частота АР, ассоциированного с пыльцой березы, и частота сенсибилизации к Bet v 1 увеличивается к 16 годам, а уровень Bet v 1 коррелирует с тяжестью симптомов АР.

Важным инструментом в диагностике ОАС является сбор анамнеза и анкетирование пациента. Однако опросники для ОАС не валидизированы и в рутинной клинической практике не нашли применения. Кожные тесты с коммерческими экстрактами характеризуются высокой частотой ложноотрицательных результатов вследствие термолабильности и высокой деградации аллергенов. Наиболее эффективным считается тест с нативными аллергенами.

Двойной слепой плацебоконтролируемый оральная провокационный тест – золотой стандарт диагностики пищевой аллергии, однако при его проведении следует учитывать сорт, стадию зрелости, сроки хранения плодов и овощей, использование капсул, степень термической обработки продукта, лиофилизацию, количество продукта и т.д.

Стандартные подходы к проведению орального провокационного теста до сих пор отсутствуют. Итальянские исследователи предлагают проводить открытый оральная провокационный тест с удвоением дозы тестируемого продукта от 1 до 128 г либо до появления положительной реакции<sup>6</sup>. Эффективным методом лечения ОАС является элиминационная диета с исключением причинно-значимых аллергенов, выявленных с помощью аллергологического обследования, с учетом их чувствительности к термообработке. В качестве фармакотерапии используются неседативные антигистаминные препараты (АГП). Скорее всего может оказаться эффективной аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), но данные о влиянии АСИТ пыльцевыми аллергенами на ОАС пока не накоплены.

Сегодня пациентам с аллергическими заболеваниями рекомендуется назначать современные АГП, которые быстро и селективно блокируют H<sub>1</sub>-рецепторы, демонстрируя высокую эффективность при всех видах аллергического ринита. Эти препараты успешно применяются у детей раннего возраста, а также пожилых лиц и могут назначаться в течение продолжительного периода.

Под рациональным АГП понимается препарат с хорошим профилем безопасности, отсут-

аллергология и иммунология

<sup>5</sup> Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. et al. EAACI molecular allergology user's guide // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. Suppl. 23. P. 1–250.

<sup>6</sup> Bucher X., Pichler W.J., Dahinden C.A., Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut // *Allergy.* 2004. Vol. 59. № 12. P. 1272–1276.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

ствием кардиотоксического и седативного эффектов, клинически значимых взаимодействий с лекарственными средствами, негативного влияния на познавательные и психомоторные функции<sup>7</sup>. Одним из таких препаратов является биластин (Никсар). Биластин – производное бензимидазол-пиперидина впервые появился в арсенале врачей в 2010 г. При аллергическом рините (сезонном и круглогодичном) и крапивнице препарат Никсар (таблетки 20 мг) назначают один раз в день. Клиническая эффективность препарата доказана в ряде исследований: в 118 исследованиях фазы I, пяти исследованиях фазы II и пяти исследованиях фазы III с участием пациентов в возрасте 11–83 лет с сезонным АР (САР), круглогодичным АР (КАР) и хронической идиопатической крапивницей (ХИК).

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с САР вне обострения сравнивали эффективность биластина, цетиризина, фексофенадина и плацебо. Исследование проводилось в одном исследовательском центре вне периода цветения в венской камере (VCC) для провокации

симптомов ринита. Первичной конечной точкой была оценка параметра суммы всех отдельно взятых назальных симптомов по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score) после шестичасовой провокации аллергеном в VCC. Вторичными конечными точками служили скорость наступления эффекта, продолжительность действия, контроль назальных и неназальных симптомов АР<sup>8</sup>.

В первый день исследования 75 участников с аллергией на пыльцу трав в возрасте 18–55 лет принимали однократную дозу биластина 20 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 120 мг и плацебо через два часа после начала провокации аллергеном в VCC.

Согласно полученным данным, в первый день все три препарата показали сопоставимую эффективность в отношении контроля симптомов АР, которая превышала таковую плацебо.

По результатам, зарегистрированным во время четырехчасового воздействия аллергеном во второй день, у принимавших биластин и цетиризин, но не фексофенадин отмечена более высокая эффективность в период между 22 и 26 часами после приема препаратов. Это свидетельствует о более

продолжительном периоде действия биластина 20 мг и цетиризина 10 мг в отличие от фексофенадина 120 мг<sup>8</sup>.

Анализ безопасности препаратов в отношении центральной нервной системы, проводимый в исследованиях фаз II и III, показал, что наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, головная боль и сонливость. Частота развития сонливости в группе цетиризина была достоверно выше, чем в группах биластина, дезлоратадина и плацебо.

Таким образом, биластин – одна из молекул, хорошо зарекомендовавших себя в лечении аллергических заболеваний. Биластин рекомендуется назначать по 20 мг один раз в сутки за час до или через два часа после еды. Ключевыми характеристиками препарата являются быстрое начало действия (около часа), продолжительность действия (не менее 24 часов), высокая специфичность к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, малая аффинность или ее отсутствие в отношении остальных типов рецепторов, эффективность в купировании симптомов аллергического ринита и крапивницы.



Д.м.н.  
А.Н. Памтура

### Клинические проявления перекрестной реактивности к аллергенам животного происхождения

**П**ищевые аллергены принято подразделять на животные и растительные. Руководитель отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Александр

Николаевич ПАМПУРА остановился на характеристиках важнейших групп животных аллергенов, особенностях диагностики перекрестной реактивности к аллергенам животного происхождения и подходах к терапии.

Сенсибилизация к аллергенам животного происхождения в большей степени отмечается у детей раннего возраста, страдающих аллергическими заболеваниями,

<sup>7</sup> Bousquet J., Bindslev-Jensen C., Canonica G.W. et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine // Allergy. 2004. Vol. 59. Suppl. 77. P. 4–16.

<sup>8</sup> Horak F., Ziegelmayer P., Ziegelmayer R., Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber // Inflamm. Res. 2010. Vol. 59. № 5. P. 391–398.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

в частности атопическим дерматитом (АтД). В то же время сенсibilизация к аллергенам растительного происхождения у таких детей увеличивается в более старшем возрасте (после десяти лет).

Известно восемь наиболее распространенных пищевых аллергенов животного и растительного происхождения: коровье молоко, куриное яйцо, рыба, морепродукты и ракообразные, соя, пшеница, арахис, орехи деревьев.

Наиболее распространенными источниками пищевой аллергии у детей с АтД первых трех лет жизни являются яйцо (72,5%), молоко (56%), рыба (36,6%), у детей старше десяти лет – фрукты и овощи (54%). Пищевая гиперчувствительность у детей может стать причиной анафилактических реакций. Среди продуктов, вызывающих такие реакции, лидирующие позиции занимают коровье молоко и рыба/морепродукты. При этом аллергенспецифические IgE к молоку чаще выявляются у детей от нуля до двух лет (45,5%), к морепродуктам – у детей старше двух лет (20%).

Считается, что к животным белкам, преобладавшим в пищевом рационе детей первого года жизни, со временем развивается толерантность. У маленьких пациентов к трехлетнему возрасту концентрация специфических IgE к коровьему молоку и куриному яйцу существенно снижается.

Согласно анализу возрастной динамики специфических IgE к коровьему молоку и куриному яйцу в зависимости от исходной степени сенсibilизации, развитие толерантности характерно для пациентов с исходно низкой степенью сенсibilизации. У пациентов с исходно высокой степенью сенсibilизации к коровьему молоку и куриному яйцу уровень специфических IgE к данным животным аллергенам со временем не меняется и остается высоким. Поэтому попытки вводить эти продукты таким пациентам априори безуспешны.

Известно несколько семейств животных аллергенов. Это прежде всего тропомиозин, липокалина, трипсин-подобные сериновые протеазы, казеины и сывороточные альбумины. Выделяют три основных критерия потенциальной перекрестной активности протеина:

Известно несколько семейств животных аллергенов. Это прежде всего тропомиозин, липокалина, трипсин-подобные сериновые протеазы, казеины и сывороточные альбумины. Выделяют три основных критерия потенциальной перекрестной активности протеина:

- ✓ аминокислотная последовательность совпадает на 50% и более;
- ✓ использование метода «скользящего окна» шириной в 80 аминокислотных остатков показывает более 35% идентичности;
- ✓ отмечается точное соответствие восьми аминокислот<sup>9</sup>.

Коровье молоко содержит ряд белков, из которых наиболее изучены казеин (Bos d 8), альфа-лактальбумин (Bos d 4), бета-лактоглобулин (Bos d 5), бычий сывороточный альбумин (Bos d 6), лактоферрин (Bos d lactoferrin).

Казеины – гидрофобные белки, преципитирующие под действием кальция. Гомологи казеинов коровьего молока присутствуют в молоке других млекопитающих. У 85% пациентов выявляют сенсibilизацию ко всем четырем фракциям казеина<sup>10</sup>. Казеин считается хорошим показателем клинических реакций на молоко.

В курином яйце содержится свыше 30 белков-аллергенов. Основные содержатся в яичном белке. Из них наибольшее значение имеют овомукоид (Gat d 1), овальбумин (Gat d 2), кональбумин (Gat d 3), лизоцим (Gat d 4). Еще один важный белок – ливетин (Gat d 5). Сенсibilизация к Gal d 5

проявляется развитием синдрома «яйцо – птица», когда у пациента с пищевой аллергией определяются специфические IgE к мясу цыпленка<sup>11</sup>.

Пищевая аллергия на мясо цыпленка клинически может проявляться ОАС, одышкой, кожными высыпаниями, симптомами со стороны ЖКТ, контактной крапивницей<sup>12</sup>.

Существует несколько путей сенсibilизации для аллергенов, связанных с аллергическими реакциями к мясу. Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам домашних животных, в частности сывороточному альбумину кошки (Fel d 2), впоследствии может стать причиной редкого синдрома «кошка – свинина», который проявляется крапивницей или анафилаксией после употребления свинины.

Примером орального пути проникновения аллергена может служить пищевая аллергия к белкам коровьего молока (БКМ) (у 10% сенсibilизированных к БКМ лиц имеет место перекрестная сенсibilизация к говядине), примером чрескожного пути – укусы клеща, который ведет к альфа-Gal-сенсibilизации. Впоследствии употребление красного мяса может стать триггером реакции (альфа-Gal-синдром).

К сывороточным альбуминам относятся ингаляционные аллергены перхоти и слюны млекопитающих, а также пищевые аллергены мяса, молока, яиц. Так, бычий сывороточный альбумин Bos d 6 является респираторным и пищевым аллергеном, поскольку присутствует в перхоти коровы, молоке и мясе. Он используется для выращивания культуры клеток. Описаны случаи, когда Bos d 6 как ингредиент культу-

<sup>9</sup> Goodman R.E., Ebisawa M., Ferreira F. et al. AllergenOnline: A peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity // Mol. Nutr. Food Res. 2016. Vol. 60. № 5. P. 1183–1198.

<sup>10</sup> Bernard H., Créminon C., Yvon M., Wal J.M. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins // Int. Arch. Allergy Immunol. 1998. Vol. 115. № 3. P. 235–244.

<sup>11</sup> Hemmer W., Klug C., Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy // Allergo. J. Int. 2016. Vol. 25. P. 68–75.

<sup>12</sup> Restani P., Ballabio C., Di Lorenzo C. et al. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events // Anal. Bioanal. Chem. 2009. Vol. 395. № 1. P. 47–56.



## Национальная конференция «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

ры сперматозоидов вызывал тяжелые анафилактические реакции при искусственном оплодотворении.

Сывороточные альбумины – это минорные аллергены. Сенсibilизация к ним у пациентов с аллергией на пушистых млекопитающих составляет 30%. Сенсibilизация к сывороточным альбуминам всегда сочетается с сенсibilизацией к основному аллергену.

Как уже отмечалось, сенсibilизация к Bos d 6 выявляется у 60% пациентов с аллергией к БКМ, но на употребление говядины реагируют только 10% из них. При длительной термической обработке мясных продуктов вероятность реакции снижается на 2–5%<sup>12</sup>.

Для определения сывороточных альбуминов Bos d 6 БСА, Fed d 2 кошки, Can F3 собаки можно использовать ImmunoCAP и ISAC. Для выявления альбумина Equ с 3 лошади и Gal 5 ливатина следует отдавать предпочтение тесту ISAC. Говоря о клинических аспектах IgE к сывороточным альбуминам, докладчик отметил, что это может быть аллерген мяса и молока, минорный респираторный аллерген перхоти животных. Аллерген вовлечен в синдромы «кошка – свинина», «птица – яйцо», альбумины вовлечены в перекрестную реактивность между ингаляционными аллергенами животных и молоком/мясом. Например, при аллергии к перхоти лошади может развиваться реакция на употребление кумыса. Серьезные симптомы не исключены при употреблении термически необработанной пищи.

У 14–20% пациентов с аллергией к кошке выявляются специфические IgE к Fel d. Около 3–10% таких больных перекрестно реагиру-

ют на альбумин свинины. Только 1–3% пациентов с аллергией к кошке имеют синдром «кошка – свинина». Этот синдром отличают наличие альбумина кошки Fel d 2, свиного сывороточного альбумина Sus s 1, реакция на свинину – у 1–5% пациентов с аллергией к эпидермису кошки. Практически не встречается у детей раннего возраста. Реакция возникает не каждый раз после употребления свинины, чаще после употребления недостаточно термически обработанного продукта, и развивается через 30–45 минут. Ее сопровождают спастические боли, крапивница, анафилаксия<sup>13</sup>.

В основе развития синдрома «птица – яйцо» лежат наличие основного аллергена куриного желтка Gal d 5, перекрестной реактивности к мясу курицы, а также с аллергенами пера и перхоти домашней птицы. У взрослых развивается в результате первичной сенсibilизации к перу птицы, у детей – на фоне аллергии к куриному яйцу<sup>12</sup>.

Альфа-Gal-синдром, или «синдром красного мяса», основан на сенсibilизации к олигосахариду, состоящему из двух молекул галактозы и являющемуся компонентом гликопротеинов млекопитающих. Первичная сенсibilизация отмечается после укуса ряда клещей. После употребления мяса или мясных продуктов возникают отсроченные (спустя три – шесть часов) аллергические реакции в виде крапивницы, ангиоотека, гастроинтестинальных симптомов, анафилаксии<sup>14</sup>.

Возможности современной диагностики позволяют не только определить тип сенсibilизации, но и идентифицировать «виновный» белок-аллерген. В качестве диагно-

стических критериев следует учитывать уровень специфических IgE к альфа-Gal. При значении, превышающем 5,5 kU/L, риск развития аллергической реакции к мясу достигает 95%.

При обнаружении специфических IgE к молоку можно оценить наличие сенсibilизации к селективным аллергенам. Так, наличие сенсibilизации к казеину и бычьему сывороточному альбумину Bos d 6 скорее всего свидетельствует о возможной аллергии и к молоку, и к говядине. Аналогичный диагностический поиск применяется при обнаружении специфических IgE к мясу с использованием рекомбинантных аллергенов. Очень важными белками считаются липокаины. Из 25 аллергенов-липокалинов подавляющее большинство относится к эпидермальным аллергенам млекопитающих. Единственный пищевой липокалин – Bos d 5 (бета-лактоглобулин). Сенсibilизация к нему у детей с аллергией к БКМ достигает 75%. У пациентов, сенсibilизированных к пищевому липокаину, может развиваться ингаляционная сенсibilизация<sup>15,16</sup>.

Пищевая аллергия на рыбу и моллюски, характерная для взрослых, встречается и у детей. Наиболее иммуногенным пищевым аллергеном рыб является парвальбумин. Выделяют альфа- и бета-парвальбумины: альфа-парвальбумины присутствуют в мышцах амфибий и хрящевых рыб, бета-парвальбумины – в мышцах костистых рыб. Мясо акул считается гипоаллергенным из-за низкой перекрестной реактивности между альфа- и бета-парвальбумином. Тем не менее парвальбумин, прежде всего бета-парвальбумин, обладает высокой

<sup>13</sup> Hilger C., van Hage M., Kuehn A. Diagnosis of allergy to mammals and fish: cross-reactive vs. specific markers // Curr. Allergy Asthma Rep. 2017. Vol. 17. № 9. P. 64.

<sup>14</sup> Kuehn A., Codreanu-Morel F., Lehnert-Weber C. et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome // Allergy. 2016. Vol. 71. № 12. P. 1772–1781.

<sup>15</sup> Hilger C., Kohlen M., Grigioni F. et al. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels // Allergy. 1997. Vol. 52. № 2. P. 179–187.

<sup>16</sup> Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. и др. Взаимосвязь профиля сенсibilизации к белкам коровьего молока с тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. Т. 97. № 2. С. 33–38.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

перекрестной реактивностью между различными видами рыбы и вызывает IgE-ответ у большинства пациентов.

Аллерген Gal d 8 (парвальбумин) обнаружен в куриных крыльях и ножках, как в сырых, так и термически обработанных. Куриный парвальбумин, альфа-изоформа, идентифицирован как аллерген куриного мяса с перекрестной реактивностью с аллергенами рыбы, что получило название синдрома «рыба – курица». В целом общая степень перекрестной реактивности между бета-парвальбумином рыбы и альфа-парвальбумином куриного мяса оценивается как умеренная.

Кроме парвальбумина, в перекрестных реакциях участвуют другие аллергены рыбы – альдолаза и анолаза. Показана высокая степень гомологии данных протеинов трески, лосося и тунца. Енолаза и альдолаза рыбы (Gad m 2 и Gad m 3) также обладают перекрестной активностью с енолазой и альдолазой куриного мяса (Gal d 9 и Gal d 10) и участвуют

в развитии синдрома «рыба – курица». Альдолаза и енолаза присутствуют в куриных грудках, поэтому у пациентов с аллергией к куриному мясу при употреблении разных частей птицы могут возникать неодинаковые реакции.

Тропомиозин беспозвоночных считается основным аллергеном морепродуктов. Именно тропомиозин ответствен за перекрестные реакции между рыбой и другими морепродуктами, между самими морепродуктами (ракообразные и моллюски), а также между рыбой, морепродуктами и другими членистоногими, в частности насекомыми и клещами домашней пыли<sup>17</sup>. Установлено, что главная аллергенная молекула ракообразных Pen m 1 относится к семейству тропомиозинов и обладает высокой перекрестной реактивностью внутри белкового семейства.

Лечить пациентов с сенсibilизацией к аллергенам животного происхождения сложно, особенно на фоне перекрестной реактивности

между ингаляционными и пищевыми аллергенами. Как правило, такие больные нуждаются в длительной противовоспалительной терапии. Наиболее простой вариант – терапия селективными АГП с минимальным седативным эффектом. К ним относится биластин (Никсар). Биластин 20 мг характеризуется более низкой частотой возникновения сонливости по сравнению с цетиризином 10 мг и сопоставимой частотой таковой с плацебо (1,8 против 7,5 и 2,2%)<sup>18</sup>.

Резюмируя сказанное, А.Н. Пампура подчеркнул, что при аллергии к продуктам животного происхождения желательнее определить молекулу, к которой развилась сенсibilизация. Это позволит подобрать диету, оценить риск тяжелых реакций, спрогнозировать течение аллергии. Выявление сенсibilизации к широко распространенным аллергенам (липокалина, сывороточный альбумин, тропомиозин) обуславливает длительную противовоспалительную терапию АГП.

### Крапивница – симптом перекрестной аллергии

**К**рапивница – заболевание, характеризующееся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков. По словам заведующей отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессора Елены Сергеевны ФЕДЕНКО, крапивница может быть самостоятельным заболеванием или симптомом различных патологий.

Аллергической крапивницей страдают и дети, и взрослые. Она может быть симптомом пищевой аллергии в 38% случаев, симптомом перекрестной аллергии у больных поллинозом. В 90% случаев аллергическая крапивница – симптом анафилаксии<sup>19</sup>.

Анафилаксия – острая, жизнеугрожающая, тяжелая системная реакция, развивающаяся вследствие массивного высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов в ответ на воздействие аллергена. Встречается приблизительно в 2% случаев. Диагностические критерии анафилаксии предполагают три степени тяжести анафилактической реакции.

При первой степени тяжести после воздействия аллергена наблюдается острое развитие эритемы, генерализованной крапивницы, кожного зуда, возможно отека гортани с наличием по крайней мере одного из следующих признаков: респираторных симптомов (одышка, кашель, затрудненное, свистящее или стридорозное дыхание),



Профессор, д.м.н.  
Е.С. Феденко

падения артериального давления. При второй степени тяжести к перечисленным симптомам присоединяются тошнота, рвота, непровольная дефекация, мочеиспускание, схваткообразная боль в животе. Третья степень

<sup>17</sup> *Thalayasingam M., Lee B.W.* Fish and shellfish allergy // *Chem. Immunol. Allergy.* 2015. Vol. 101. P. 152–161.

<sup>18</sup> *Kuna P., Jurkiewicz D., Czarnecka-Operacz M.M. et al.* The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2016. Vol. 33. № 6. P. 397–410.

<sup>19</sup> *Webb L.M., Lieberman P.* Anaphylaxis: a review of 601 cases // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97. № 1. P. 39–43.



характеризуется наличием выпепеченных признаков и развитием стойкой гипотензии в течение нескольких минут или часов после воздействия аллергена.

Триггерами анафилаксии и крапивницы также могут выступать пищевые аллергены (арахис, морепродукты, рыба, орехи, семена, молоко, пшеница, яйца, содержащие термостабильные аллергенные белки – белки хранения (11S глобулин, 7S глобулин, 2S альбумин), белки – переносчики липидов – nsLTP), а также лекарственные препараты, яд перепончатокрылых, биологическая терапия (АСИТ, вакцины, моноклональные антитела), лактоза, пищевые добавки.

Белки хранения и белки – переносчики липидов считаются самыми опасными в отношении развития нежелательных реакций вплоть до развития анафилактического шока. Данные белки содержатся не только в орехоплодных, но и представителях семейства розоцветных, злаковых культурах.

Уровень перекрестной реактивности между фруктами и овощами, содержащими белки – переносчики липидов (nsLTP), такими как сладкий каштан, капуста, грецкий орех, салат, фундук, достаточно высок. Описаны случаи генерализованной крапивницы после употребления пива пациентами, sensibilizированными к LTP из ячменя<sup>20, 21</sup>. Кроме того, в ряде работ описаны случаи контактной крапивницы у лиц, sensibilizированных к nsLTP и занимающихся выращиванием медицинской марихуаны, при контакте с зелеными листьями, а также случаи генерализованной крапивницы при курении марихуаны<sup>22</sup>.

Сенсибилизация к nsLTP персика (Pru r 3) и пшеницы (Tri a 14) является основной причиной развития пищевого анафилаксии, индуцированной

физической нагрузкой<sup>23</sup>. Описан клинический случай возникновения генерализованной крапивницы и ангионевротического отека губ и лица у 25-летнего мужчины во время игры в футбол. Перед игрой пациент выпил напиток на основе персикового сока. В прошлом он отмечал небольшие проявления орального аллергического синдрома при употреблении в пищу персиков.

Несмотря на то что PR-10-белки – гомологи Bet v 1 в большей степени вызывают развитие орального аллергического синдрома у sensibilizированных к пыльце березы больных, описаны случаи появления уртикарных высыпаний на коже периоральной области и в других местах контакта кожи с сырыми фруктами или овощами. Для PR-10-белков не характерны тяжелые анафилактические реакции.

Интересный случай профессиональной крапивницы, связанной с sensibilizацией к парвальбумину, описан А. Sano и соавт. У 18-летней девушки, обратившейся за медицинской помощью, имели место зуд всего тела, отек лица, одышка, снижение артериального давления, которые появились через 30 минут после употребления в пищу рыбы. Из анамнеза известно, что она с детства страдала АгД, аллергическим риноконъюнктивитом (поллинозом), до этого употребляла рыбу без каких-либо реакций. С 16 лет пациентка начала работать в суши-баре, тогда же впервые отметила появление кожного зуда при контакте с сырой рыбой. В возрасте 17 лет у нее развились симптомы крапивницы после употребления в пищу рыбы<sup>24</sup>.

Следует помнить, что препаратом номер один для купирования симптомов анафилаксии является эпинефрин. Назначение АГП может

рассматриваться при развитии ОАС, а также нетяжелых случаях крапивницы в отсутствие системных симптомов, свидетельствующих о начинающейся анафилаксии.

В соответствии с современной классификацией, АГП подразделяют на седативные, препараты первого поколения, и неседативные, препараты второго поколения.

Если вернуться к теме хронической крапивницы, то неседативные АГП в отличие от седативных АГП первого поколения демонстрируют наилучший уровень доказательности 1++, градация рекомендаций А. Не случайно алгоритм лечения хронической крапивницы, согласно международным рекомендациям последнего пересмотра (2016 г.), в качестве первой линии терапии предусматривает назначение АГП второго поколения.

Если через две – четыре недели эффект не достигнут и симптомы непереносимы, переходят ко второй линии терапии – повышению дозы АГП второго поколения вплоть до четырехкратной. Третья линия терапии рассматривается, если через две – четыре недели или раньше симптомы становятся непереносимы. Тогда к АГП второго поколения добавляют омализумаб. При неэффективности АГП и омализумаба к АГП второго поколения добавляют циклоспорин А или прибегают к коротким курсам глюкокортикостероидов.

Подобное большинство международных экспертов (90%) считают, что четырехкратное увеличение дозы неседативных АГП является предпочтительным по сравнению с другими видами терапии. Экспертный совет специалистов также пришел к консенсусу, что аналогичный алгоритм можно рекомендовать и для лечения детей с ХИК, то есть увеличение тера-

<sup>20</sup> Bansal R.A., Tadros S., Bansal A.S. Beer, cider, and wine allergy // Case Reports Immunol. 2017.

<sup>21</sup> Quercia O., Zoccatelli G., Stefanini G.F. et al. Allergy to beer in LTP-sensitized patients: beers are not all the same // Allergy. 2012. Vol. 67. № 9. P. 1186–1189.

<sup>22</sup> Rojas Pérez-Ezquerria P., Sánchez-Morillas L., Davila-Ferandez G. et al. Contact urticaria to Cannabis sativa due to a lipid transfer protein (LTP) // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2015. Vol. 43. № 2. P. 231–233.

<sup>23</sup> Romano A., Scala E., Rumi G. et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis // Clin. Exp. Allergy. 2012. Vol. 42. № 11. P. 1643–1653.

<sup>24</sup> Sano A., Yagami A., Suzuki K. et al. Two cases of occupational contact urticaria caused by percutaneous sensitization to parvalbumin // Case Rep. Dermatol. 2015. Vol. 7. № 2. P. 227–232.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

певтической дозы АГП из расчета на кг веса до четырехкратной<sup>25</sup>.

Выбор АГП зависит от его эффективности, переносимости, побочного действия.

Положительный эффект биластина при лечении ХИК продемонстрирован в ряде исследований. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо- и активно контролируемом исследовании в параллельных группах с участием 522 пациентов с ХИК в возрасте от 18 до 70 лет сравнивали эффективность и безопасность биластина 20 мг и левоцетиризина 5 мг<sup>26</sup>. 173 пациента получали биластин 20 мг, 165 – левоцетиризин 5 мг, 184 пациента – плацебо. Продолжительность лечения составила 28 дней.

Для оценки эффективности использовалась первичная конечная точка – изменение ретроспективной ежедневной общей оценки симптомов пациентом в течение 28 дней по сравнению с исходными данными. Общая оценка симптомов складывалась из тяжести зуда, количества и максимального размера волдырей. Кроме того, учитывались вторичные конечные точки:

- ✓ средние изменения по сравнению с нулевым днем показателей площади под кривой зависимости концентрации от времени для общей оценки симптомов;

- ✓ изменения по сравнению с нулевым днем средних сиюминутных показателей тяжести отдельных симптомов и общего состояния с точки зрения пациента и исследователя;

- ✓ изменения по сравнению с исходным показателем качества жизни с точки зрения пациента;

- ✓ показатели Визуальной аналоговой шкалы и показатели влияния крапивницы на сон с точки зрения пациента.

Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность биластина по сравнению с плацебо, сопоставимую с таковой левоцетиризина. Биластин 20 мг оказался более эффективным, чем плацебо, в уменьшении симптомов ХИК, что подтверждено значимо большим уменьшением по сравнению с исходными данными оценок по специфическим показателям и шкалам, а также улучшении качества жизни и уменьшении общего дискомфорта, связанного с заболеванием. Эффективность биластина 20 мг соответствовала таковой левоцетиризина 5 мг.

В другом исследовании с участием 75 здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили гистамин, сравнивали эффективность биластина 20 мг, дезлоратадина 5 мг, рупатадина 10 мг и плацебо в купировании симптомов аллергии. Показано преимущество биластина

перед дезлоратадином, рупатадином и плацебо: биластин быстрее и более выраженно подавлял образование волдырей, гиперемию, а также наиболее выраженно и продолжительно – ощущение зуда<sup>27</sup>.

Биластин целесообразно принимать натощак и не рекомендуется запивать фруктовыми соками. Биодоступность биластина снижается на 30% в случае его применения с грейпфрутовым соком и пищей. Подобное взаимодействие обусловлено способностью фруктов подавлять активность белка – переносчика органических анионов OAT1A2, для которого биластин является субстратом.

Биластин не метаболизируется в кишечнике и печени с участием изоферментов системы CYP450 – CYP1A4 и CYP3A4.

Биластин показан для симптоматической терапии сезонного и круглогодичного ринита и крапивницы в дозе 20 мг один раз в сутки, желателен натощак. Препарат отличается быстрым и продолжительным действием, отсутствием седативного эффекта и клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Биластин не требует коррекции дозы при нарушении функции печени и почек, не нарушает психомоторные способности и не влияет на способность к управлению транспортным средством.

менее 24 часов), высокая специфичность к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий. Результаты многочисленных исследований подтвердили не только высокую эффективность биластина, но и профиль безопасности (отсутствие седативного эффекта). Биластин (Никсар) рекомендуется назначать по 20 мг один раз в сутки за час до еды или через два часа после нее. ●

### Заключение

**К**линические проявления пищевой аллергии могут быть обусловлены как аллергенами животного, так и растительного происхождения, обладающими перекрестной реактивностью с пылью растений. Лекарственное лечение направлено на купирование симптомов.

Биластин – неседативный антигистаминный препарат второго поколения применяется в целях уменьшения выраженности симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита и крапивницы. Его ключевыми характеристиками являются быстрое начало действия (около часа), продолжительность действия (не

<sup>25</sup> Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // Allergy. 2018. Vol. 73. № 7. P. 1393–1414.

<sup>26</sup> Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study // Allergy. 2010. Vol. 65. № 4. P. 516–528.

<sup>27</sup> Antonijoan R., Coimbra J., Garcia-Gea C. et al. Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers // Curr. Med. Res. Opin. 2017. Vol. 33. № 1. P. 129–136.